

海洋微生物中二酮哌嗪类化合物的研究进展

郭秀春^{1,2} 郑立^{2*} 周文辉^{1,2} 田黎² 王小如²

(1. 中国海洋大学 化学化工学院 山东 青岛 266003)

(2. 国家海洋局第一海洋研究所 海洋生态中心 山东 青岛 266061)

摘要: 二酮哌嗪类化合物的基本结构是由两个氨基酸缩合而成的环二肽, 因其骨架具有稳定的六元环结构, 且有两个氢键给体和两个氢键受体, 使得 DKPs 具有较强的生物活性和药理活性, 在药物化学中成为一个重要的药效团。近年来从海洋微生物中发现一系列环二肽类化合物, 研究表明其功能不局限于抗菌、细胞毒活性等方面, 在群体感应调控机制中也充当着信号分子的重要角色, 已成为化学生态学的研究热点。本文综述了近年来二酮哌嗪类化合物在海洋微生物代谢产物中的研究进展, 并对其研究方向进行了讨论和展望。

关键词: 二酮哌嗪类化合物, 海洋微生物, 海绵共栖细菌, 群体感应

Research Advance on Diketopiperazines Produced by Marine Microorganism

GUO Xiu-Chun^{1,2} ZHENG Li^{2*} ZHOU Wen-Hui^{1,2} TIAN Li² WANG Xiao-Ru²

(1. College of Chemistry and Chemical Engineering, Ocean University of China, Qingdao, Shandong 266003, China)

(2. Marine Ecology Center, First Institute Oceanography of SOA, Qingdao, Shandong 266061, China)

Abstract: The basic structure of diketopiperazines is a cyclic dipeptide condensed by two amino acids. Because of the stable framework of the six-member ring structure, and having two hydrogen bond donor and two hydrogen bond receptor, DKPs have become important chemical pharmacophores, with strong biological activities and pharmacological activities in the drug. A series of cyclic compounds were found from marine organisms in recent years, research showed that their functions are not limited on anti-bacterial, cytotoxic activity, and so on, but also playing an important role in regulatory mechanism of quorum sensing as signal molecules, they have become research hot point in ecological chemistry. This paper reviewed the research progress of diketopiperazines found in the marine microbial metabolites, and the future study trends was discussed and outlooked.

Keywords: Diketopiperazines, Marine microorganism, Sponge-associated bacteria, Quorum sensing

二酮哌嗪类化合物(Diketopiperazines, DKPs) (DKP), 因其骨架具有稳定的六元环结构, 且有 2 个的基本结构是由 2 个氨基酸缩合而成的环二肽 氢键给体和 2 个氢键受体, 使得 DKPs 在药物化学中

基金项目: 国家自然科学基金(No. 20602009, 40776098); 海洋 863 项目(No. 2007AA09Z435); 山东省 2006 年度博士后科研项目(No. 200602012); 国家海洋局青年基金(No. 2006105)

* 通讯作者: Tel: 86-532-88961802; Fax: 86-532-88963253; ✉: zhengli@fio.org.cn

收稿日期: 2009-03-05; 接受日期: 2009-05-06

成为一个重要的药效团, 且它们的研究也为多肽化学方向研究奠定了基础。目前已经发现许多有活性的 DKPs^[1-8]。近年来, 二酮哌嗪类化合物因具有分子多样性和众多活性等特点引起了学者的极大兴趣, 研究发现 DKPs 广泛存在于自然界中, 在植物^[9,10]、动物^[11,12]中都找到具有活性的 DKPs, 特别是在海洋微生物^[13-15]中, 由于其在信号传递及群体感应调控机制中发挥着重要作用而备受人们的关注。本文综述了近年来二酮哌嗪类化合物在海洋微生物, 尤其是在海绵共栖细菌代谢产物中的研究进展, 并对其生物活性及未来研究方向进行了讨论和

展望。

1 海洋微生物代谢产物中的 DKPs

DKPs 如 cyclo-(L-Pro-L-Tyr) 和 cyclo-(Δ Ala-L-Val) 首先从陆源微生物, 诸如铜绿假单胞菌 *Pseudomonas aeruginosa*、紫茉莉假单胞菌 *Pseudomonas mirabilis*、弗氏柠檬酸杆菌 *Citrobacter freundii* 以及聚团肠杆菌 *Enterobacter agglomerans* 等革兰氏阴性细菌的培养上清液中提取得到^[13,14]。此后, 人们陆续地从海洋微生物代谢产物中分离到具有活性的 DKPs(见表 1)。

表 1 海洋微生物代谢产生的部分二酮哌嗪类化合物及功能
Table 1 Some diketopiperazines from marine microorganism and their functions

菌株 Strains	二酮哌嗪类化合物 Diketopiperazines	活性 Activity	来源 Source
海洋放线菌 Marine actinomycete 11014 ^[15]	cyclo-(Leu-Ala) ¹ 、cyclo-(Leu-Gly) ² 、cyclo-(Ile-Ala) ³ 、cyclo-(Val-Ala) ⁴ 、cyclo-(Ala-Phe) ⁵ 、cyclo-(Phe-Gly) ⁶ 、cyclo-(Tyr-Gly) ⁷ 、cyclo-(Pro-Tyr) ⁸ 、cyclo-(Pro-Phe) ⁹ 、cyclo-(4-OH-Pro-Phe) ¹⁰ 、cyclo-(Pro-Val) ¹¹ 、cyclo-(Pro-Leu) ¹² 、cyclo-(4-OH-Pro-Leu) ¹³	其中 ¹⁰ 对小鼠温敏型乳腺癌 tsFT210 细胞具有较强的抗肿瘤活性	渤海湾海泥样品
海洋放线菌 Marine actinomycete H2003 ^[16]	cyclo-(L-Leu-L-Pro) ¹ 、cyclo-(D-Val-L-Pro) ² 、cyclo-(Gly-L-Leu) ³ 、cyclo-(L-Pro-L-Tyr) ⁴ 、cyclo-(Gly-D-Phe) ⁵ 、cyclo-(Gly-L-Pro) ⁶ 、cyclo(L-Ala-L-Phe) ⁷	其中 ¹ 对 tsFT210 小鼠乳腺癌细胞表现出抗肿瘤活性	青岛胶州湾海泥样品
海洋放线菌 Marine actinomycete <i>Streptomyces</i> sp. (195-02) ^[17]	cyclo-(Phe-Phe) ¹ 、cyclo-(Leu-Ile) ²	¹⁻² 对喉癌细胞 hep2 和肝癌细胞 hepG2 均有抗肿瘤活性	南海泥沙
海洋放线菌 Marine actinomycete <i>Streptomyces</i> sp. 3275 ^[18]	cyclo-(Val-Pro) ¹ 、cyclo-(Pro-Tyr) ² 、cyclo-(Gly-Pro) ³ 、cyclo-(Pro-Ile) ⁴ 、cyclo-(Leu-Pro) ⁵	^{2、3、5} 对小鼠乳腺癌细胞 tsF1210 显示弱的增殖抑制活性	青岛胶州湾海泥样品
海洋放线菌 Marine actinomycete S1001 ^[19]	cyclo-(Gly-Ala) ¹ 、cyclo-(Gly-Pro) ² 、cyclo-(Leu-Tyr) ³ 、cyclo-(Val-Leu) ⁴ 、cyclo-(Val-Ile) ⁵ 、cyclo-(Phe-Gly) ⁶	¹⁻⁶ 对人慢性髓原白血病细胞 K562 肿瘤细胞的抑制活性	青岛沿海海泥
海洋放线菌 Marine actinomycete A2002 ^[20]	cyclo-(Ala-Val) ¹ 、cyclo-(Ala-Pro) ² 、cyclo-(Pro-Tyr) ³		青岛胶州湾海泥样品
海洋真菌 Marine fungus A-f-11 ^[21]	cyclo-L-tryptophyl-L-proline ¹ 、N-Prenyl-cyclo-L-tryptophyl-L-proline ² 、tryprostatin B ³ 、demethoxyfumitremorgin C ⁴ 、fumitremorgin C ⁵ 、cyclotryprostatins B ⁶ 、fumitremorgin B ⁷	²⁻⁷ 具有较弱的细胞毒活性	青岛近海海泥样品
海洋细菌 Marine bacteria <i>Bacillus subtil</i> 110 ^[22]	cyclo-(Leu-Ile) ¹ 、cyclo-(Val-Leu) ² 、cyclo-(Ala-Val) ³ 、cyclo-(Ala-Ile) ⁴ 、cyclo-(Ala-Leu) ⁵		中国南海大亚湾海底沉积物
海洋细菌 Marine bacteria F8712 ^[23]	cyclo-(Ala-Leu) ¹ 、cyclo-(Ala-Ile) ² 、cyclo-(Val-Pro) ³ 、cyclo-(Leu-Pro) ⁴ 、cyclo-(Ile-Pro) ⁵ 、cyclo-(Leu-Val) ⁶	其中 ⁵ 对鳃弧菌具有较好的抑制作用	中国东海海域海水样品
海洋细菌 Marine bacteria <i>Bacillus</i> sp. ^[24]	pyrrolo[1,2-a]piperazin-3, 6-dione ¹ 、3-methyl-2,5-piperazinedione ²	对稻瘟霉分生孢子或菌丝体有抑制作用	黄岛的扇贝
海洋细菌 Marine bacteria <i>Bacillus isolate</i> (UA-094) ^[25]	cyclo-(Phe-Pro) ¹	对相同来源的 UA-086 和 UA-089 具有抗菌活性	海萼苣 <i>Ulva californica</i>
海洋细菌 Marine bacteria CF-20, C-148 ^[26]	cyclo-(D-Pro-D-Phe) ¹ 、cyclo-(D-Pro-D-Leu) ² 、cyclo-(D-Pro-D-Val) ³ 、cyclo-(D-Pro-D-Ile) ⁴ 、cyclo-(trans-4-OH-D-Pro-D-Phe) ⁵	¹⁻⁵ 对致病菌鳃弧菌 <i>Vibrio anguillarum</i> 具有明显抗菌活性	欧洲扇贝

ht1597p://journals.im.ac.cn/wswxtbcn

续表

菌株 Strains	二酮哌嗪类化合物 Diketopiperazines	活性 Activity	来源 Source
海绵共栖细菌 Sponge-associated bacteria <i>Micrococcus</i> sp. ^[27]	cyclo-(L-Pro-L-Leu) ¹ 、cyclo-(L-Pro-L-Val) ² 、 cyclo-(L-Pro-L-Ala) ³		海绵 <i>Tedania ignis</i>
海绵共栖细菌 Sponge-associated bacteria <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^[28]	cyclo-(L-Pro-L-Val) ¹ 、cyclo-(L-Pro-L-Leu) ² 、 cyclo-(L-Pro-L-Ile) ³ 、cyclo-(L-Pro-L-Met) ⁴ 、 cyclo-(L-Pro-L-Phe) ⁵ 、cyclo-(L-Pro-L-Tyr) ⁶		南极洲海绵 <i>Isodictya setifera</i>
海绵共栖细菌 Sponge-associated bacteria <i>Bacillus</i> sp. IV-2 ^[29]	cyclo-(cis-4-OH-D-Pro-L-Leu) ¹ 、cyclo-(trans-4- OH-L-Pro-L-Leu) ² 、cyclo-(trans-4-OH-L-Pro-L- Phe) ³ 、cyclo-(Gly-L-Leu) ⁴ 、cyclo-(L-Pro-L-Tyr) ⁵ 、 cyclo-(D-Pro-L-Tyr) ⁶ 、cyclo-(cis-4-OH-D-Pro- L-Phe) ⁷		Naples 海湾的海 绵 <i>Ircinia variabilis</i>
海绵共栖细菌 Sponge-associated bacteria <i>Alcaligenes faecalis</i> A72 ^[30]	cyclo-(L-Pro-L-Phe) ¹ 、cyclo-(L-Pro-L-Leu) ²	¹ 对 <i>Staphylococcus aureus</i> 有一定 抑制作用	中国南海海绵 <i>Stelletta tenuis</i>
海绵共栖细菌 Sponge-associated bacteria <i>Pseudoalteromonas</i> sp. NJ6-3-1 ^[31]	cyclo-(Δ Val-L-Val) ¹ 、cyclo-(L-Phe-L-Val) ² 、 cyclo-(L-Pro-L-Leu) ³		浙江南麂岛 潮间带海绵 <i>Hymeniacidon perleve</i>
红树林内生真菌 Mangrove endophytic fungus <i>Penicillium</i> sp.0935030 ^[32]	cyclo(Pro-Thr) ¹ 、cyclo(Pro-Tyr) ²	¹⁻² 具有明显抗金葡菌和耐甲氧西 林金葡菌活性	海南文昌清澜港
红树林真菌草酸青霉 Mangrove fungus <i>Penicillium axalicum</i> ^[33]	cyclo-(Phe-Ile) ¹ 、cyclo-(Phe-Val) ² 、cyclo-(Ile- Leu) ³ 、cyclo-(Val-Val) ⁴ 、cyclo-(Pro-Val) ⁵ 、 cyclo-(Pro-Gly) ⁶	¹ 、 ³ 和 ⁵ 对肝癌细胞 HepG- 和前 列腺癌细胞 LNCaP 具有抑制作 用； ² 和 ⁴ 对前列腺特异性抗原 (PSA)具有抑制作用	海南文昌
红树林内生真菌 Mangrove endophytic fungus <i>Cephalosporium</i> sp. 2090 ^[34]	cyclo-(Leu-Leu) ¹ 、cyclo-(Ala-Leu) ² 、cyclo- (Leu-Ile) ³ 、cyclo-(Pro-Ile) ⁴ 、cyclo-(Phe-Gly) ⁵		南海
红树林内生真菌 Mangrove endophytic fungus 1356 ^[35]	cyclo-(Pro-Ile) ¹ 、cyclo-(Phe-Gly) ² 、cyclo-(Pro- Tyr) ³		南海
红树林内生真菌 Mangrove endophytic fungus 1947 ^[36]	cyclo-(Tyr-Tyr) ¹ 、cyclo-(Leu-Leu) ² 、cyclo-(Ala- Leu) ³		南海

近年来,海洋共生微生物作为海洋抗生素类天然产物的药源生物而倍受关注。由于存在着对营养、空间及光线等方面的竞争关系,共生微生物逐渐进化出一套利于自身生存的防御机制,可以代谢产生一些具有化学防御的活性物质。已在海绵共生微生物中发现多种具有生物活性的天然产物如生物碱、萜类化合物、固醇等,其中也包括二酮哌嗪类化合物^[37-39]。1988年,Stierle首先在海绵 *Tedania ignis* 的共栖细菌 *Micrococcus* sp. 中发现 3 种 DKPs, 分别鉴定为 cyclo-(L-Pro-L-Ala)、cyclo-(L-Pro-L-Val)及 cyclo-(L-Pro-L-Leu)^[27](图 1b、e、f)。1996年, Jayatalike 等又从海绵 *Isodictya setifera* 共生菌 *Pseudomonas aeruginosa* 中分离到 cyclo-(L-Pro-L-Tyr)、cyclo-(L-Pro-L-Phe)、cyclo-(L-Pro-L-Met)、cyclo-(L-Pro-L-Val)、cyclo-(L-Pro-L-Leu)、cyclo-(L-Pro-L-Ile)^[28](图 1a、c-f、I)。接着 De Rosa 等又在 2003 海绵 *Ircinia variabilis* 共生菌 *Staphylococcus* sp.

IV-1 和 *Bacillus* sp. IV-2 中分离出 7 种 DKPs^[29](表 1)。

我国学者也从海绵共栖细菌代谢产物中分离到 DKPs, 如李志勇等从南海海绵 *Stelletta tenuis* 共栖细菌 *Alcaligenes faecalis* A72 中分离得到 cyclo-(L-Pro-L-Phe)和 cyclo-(L-Pro-L-Leu)^[30]; 郑立等从浙江南麂岛潮间带珍珠膜海绵(*Hymeniacidon perleve*)共栖细菌 *Pseudoalteromonas* sp. NJ6-3-1 代谢产物中发现了 cyclo-(Δ Val-L-Val)、cyclo-(L-Phe-L-Val)、cyclo-(L-Pro-L-Leu)^[31](图 1g-i)。本课题组对海绵共栖细菌 NJ6-3-1 的代谢产物进行了进一步的研究, 从中又分离得到三种不同的 DKPs, 分别为 cyclo-(Pro-Gly)、cyclo-(Phe-Gly)、cyclo-(Ala-Leu)。近年来, 有许多学者在海绵中也有发现 DKP 化合物^[11-12], 而从其海绵共栖微生物中也发现了许多与其宿主中发现的相同或相关的结构新颖、活性独特的次级代谢产物^[37-39], 因此我们认为从海绵中发现

<http://journals.im.ac.cn/wwxtbcn>

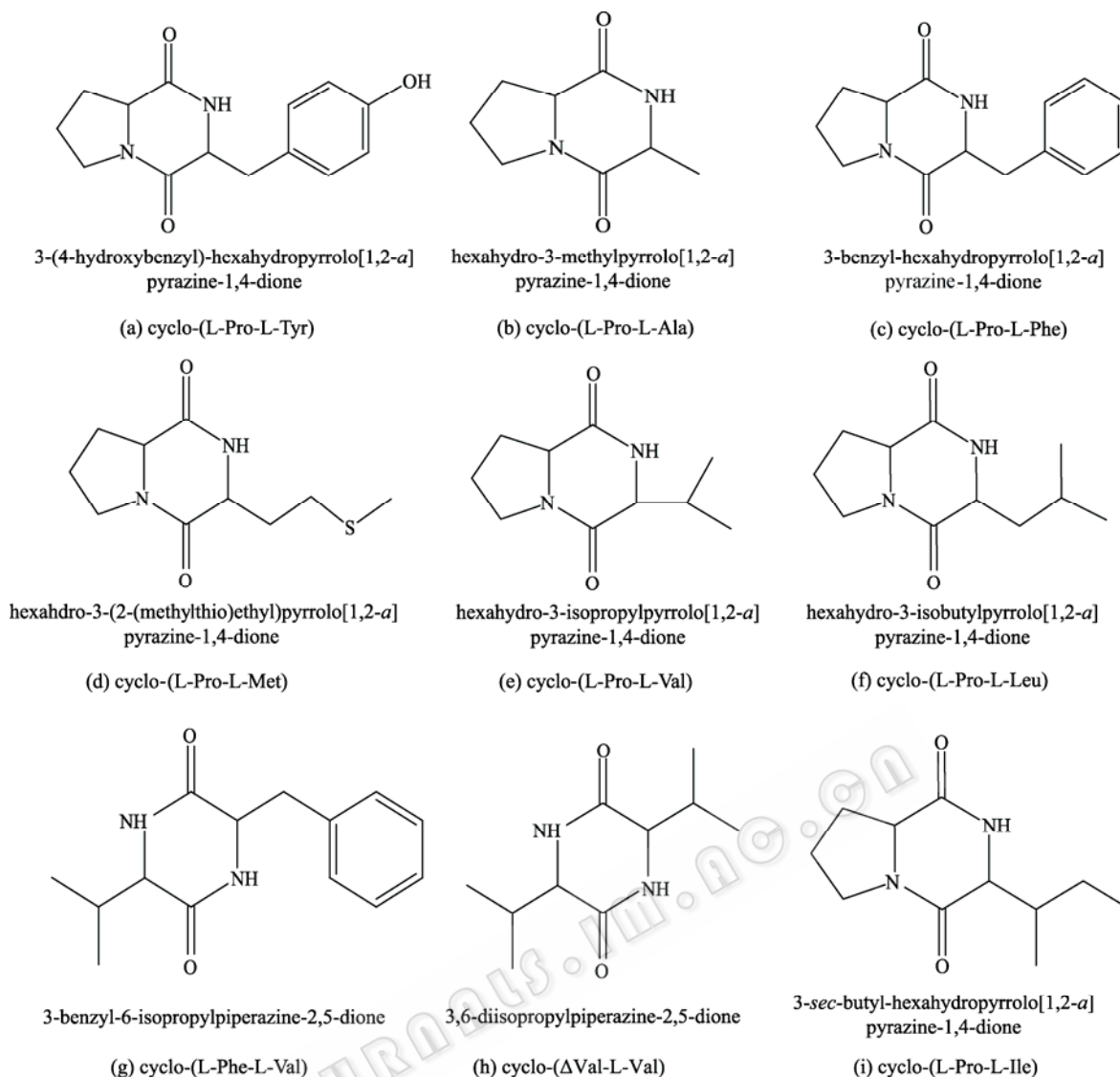


图 1 在海绵共栖细菌中发现的部分 DKPs
Fig. 1 DKPs founded in sponge-associated bacterium

的某些 DKP 可能是由其共栖的微生物产生的。

除了在海绵共生微生物中发现了大量的活性 DKPs 之外, 近年来许多学者从海洋高等植物红树林内生菌中也发现了许多 DKPs。吴雄宇等从中国南海红树林内生真菌 1356 的代谢产物中分离到 3 种 DKPs, 分别为 cyclo-(Pro-Ile)、cyclo-(Phe-Gly) 和 cyclo-(Pro-Tyr)^[35], 随后陈光英和魏美燕等又分别从中国南海红树林内生真菌 1497 和 *Cephalosporium* sp. 2090 中发现了多种不同的 DKPs^[34,36](表 1)。

2 海洋微生物中 DKPs 的抗生素作用

随着对 DKPs 研究的深入, 人们从海洋微生物中不断分离到具有独特功能的 DKPs。目前研究发现,

DKPs 作为生物活性物质, 不仅具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抑藻及抗污、抗氧化, 降血糖等生理活性, 还可作为植物生长调节剂、免疫抑制剂和免疫增强剂^[40-43]。最近的一些报道证实了从海洋微生物中分离到的 DKPs 具有较强的抗菌和抗肿瘤活性^[15-19,22-26]。例如从海绵共栖细菌 *Alcaligenes faecalis* A72 中分离到的 cyclo-(L-Pro-L-Phe)^[30] 及从假交替单胞菌属 *Pseudoalteromonas luteoviolacea* 中分离到的二酮哌嗪类化合物 cyclo-(L-phenylalanyl-4R-hydroxyl-L-proline)^[44,45] 都显示出显著的抗菌活性。

目前从海洋微生物中分离到的具有抗生素作用的 DKPs 主要是源于海洋放线菌。例如: 李德海等^[15]

从具有抗肿瘤活性的海洋放线菌 11014 中分离到的 cyclo-(trans-4-OH-L-Pro-L-Phe) 对小鼠乳腺癌细胞 tsFT210 细胞具有较强的抗肿瘤活性, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度时抑制率为 48.3%, 而分离到的 cyclo-(Leu-Ala)、cyclo-(Ile-Ala)、cyclo-(Val-Ala)、cyclo-(Pro-Tyr)、cyclo-(Pro-Phe)、cyclo-(Pro-Val) 也表现出一定的抗肿瘤活性。李冬等^[16]从海洋放线菌 H2003 发酵产物的粗提物中分离得到的 cyclo(L-Leu-L-Pro) 对 tsFT210 也表现出抗肿瘤活性, 浓度为 0.952 mmol/L 时的抑制率为 $43.89\% \pm 1.837\%$ 。此外, 赵文英等^[18]从海洋放线菌 *Streptomyces* sp. 3275 代谢产物中分离到的 cyclo-(Pro-Tyr)、cyclo-(Gly-Pro) 和 cyclo-(Leu-Pro) 对 tsFI210 也显示出增殖抑制活性。

李春远等^[17]也从一株南海海洋链霉菌属放线菌 *Streptomyces* sp. (195-02) 中分离得到 cyclo-(Phe-Phe)、cyclo-(Leu-Ile), 活性测试表明它们在浓度为 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时, 对喉癌细胞 hep2 抑制率分别为 51% 和 47%, 对肝癌细胞 hepG2 抑制率分别为 40% 和 31%。刘睿等^[19]从海洋放线菌 S1001 中分离到的 cyclo-(Gly-Pro)、cyclo-(Leu-Tyr) 和 cyclo-(Val-Ile) 对人慢性髓原白血细胞 K562 具有抑制活性, 在浓度 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 时, 抑制率分别为 15.4%、19.3% 和 18.6%。

除在海洋放线菌中发现了活性 DKPs 之外, 许多学者从其他海洋微生物及海洋共生微生物中也发现了具有抗菌、抗肿瘤活性的 DKPs。艾峰等^[23]从东海微生物活性细菌菌株 F8712 中分离到的 cyclo-(Ile-Pro) 对致病菌鳃弧菌 (*Vibrio anguillarum*) 具有较强的抑制能力, 其 MIC 为 0.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。Fdhila^[15]从欧洲扇贝共栖细菌中分离到 cyclo-(Pro-Tyr)、cyclo-(Pro-Phe)、cyclo-(4-hydroxyl-Pro-Ieu) 和 cyclo-(Pro-Ieu), 对 *Vibrio anguillarum* 具有较强的抑制作用, MIC 分别为 0.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.03 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。张海龙等^[24]在海洋细菌 *Bacillus* sp. 发酵液中分离得到了吡咯并[1,2a]哌嗪-3,6-二酮及 3-甲基-2,5-哌嗪二酮, 研究发现这两种化合物对稻瘟霉分生孢子或菌丝体有一定的抑制作用, 为从海洋微生物代谢产物中寻找新型抗肿瘤、抗真菌活性物质奠定基础。崔海滨等^[32]从海洋高等红树林植物卤蕨 (*Acrostichum aureum*) 内生真菌 *Penicillium* sp. 0935030 发酵物中分离到抗菌活性物质 cyclo-(Pro-Thr)、cyclo-(Pro-Tyr), 具有明显抗金葡菌和耐甲氧西林金葡菌活性。刘海滨等^[33]从海南文昌

红树林真菌草酸青霉 (*Penicillium axalicum*) 的代谢产物, 寻找新的抗肿瘤活性化合物, 从真菌菌丝体的丙酮提取物中分离得到 6 种 DKPs (表 1), 其中 cyclo-(Phe-Ile)、cyclo-(Ile-Leu) 和 cyclo-(Pro-Val) 在 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 下对肝癌细胞 HepG- 的抑制率分别为 31%、32%、17%。对前列腺癌细胞 LNCaP 抑制率分别为 50%、43%、53%。cyclo-(Phe-Val) 和 cyclo-(Val-Val) 也显示了较强的抑制前列腺特异性抗原 (PSA) 的活性。

3 DKPs 参与信号传递及群体感应调控

“群体感应”是细菌生长到一定密度 (Quorum) 时相互感应 (Sensing), 并进行基因表达, 调控产生独特的、多样的群体行为的现象^[46]。具有群体感应的细菌在生长过程中, 能够合成并释放一种被称为自体诱导物 (Autoinducer, AI) 的信号分子, 当信号分子积累到一定水平时, 细菌就会通过细胞之间的信息交流而引发群体感应, 展示出某些生理特性^[47-51]。目前发现的群体感应信号分子包括种内信号分子革兰氏阴性细菌释放的酰基高丝氨酸内酯 (AHL) 类化合物^[52]、革兰氏阳性细菌释放的寡肽类化合物 (AIP)^[53]、真菌释放的芳香醇类化合物^[54,55] 以及种间信号分子 (AI-2)。

近年来, 科学家发现了一些 DKPs 可参与群体感应系统的信息传递。其主要作用是代替高丝氨酸内酯 (AHL) 作用于一些 AHL-生物传感器如包含基于生物发光 LuxR 系统的 *E. coli* 和紫色素杆菌 *Chromobacterium violaceum*, 促进或猝灭群体感应。有些 L,L-二酮哌嗪类化合物已经确定可以作为细菌群体感应的传感器, 可以被革兰氏阴性菌用于细胞与细胞之间的交流, 并根据细胞密度调节基因的表达。例如 cyclo-(D-Ala-L-Val)、cyclo-(L-Pro-L-Tyr)^[13] 及 cyclo-(L-Phe-L-Pro) 和 cyclo-(L-Pro-L-Leu)^[56], 它们具有激活或拮抗 Lux R 介导的细菌群体感应系统的作用, 此后研究发现 cyclo-(D-Ala-L-Val)、cyclo-(L-Pro-L-Tyr) 及 cyclo-(L-Phe-L-Pro) 能够拮抗 3-oxo-C6-HSL 介导的生物发光, 表明这些 DKPs 可以竞争相同的 Lux R 结合位点。*E. coli* 产生的 cyclo-(L-Pro-L-Met) 与 C4-HSL 作用相似, 能够有效地刺激 swrI 类蛋白的突变, 从而产生群聚 (Swarming) 运动和形成生物膜^[13], 对群体感应现象的产生具有诱导作用; 与之相反, cyclo-(L-Pro-L-Tyr) 可以对 *S. lique-*

faciens 利用群体感应系统调控的 *swrI* 突变株群聚现象起竞争性抑制作用^[57], 从而对群体感应的产生起到了猝灭作用。Holden 等^[13]认为二酮哌嗪类化合物可以作为群体感应抑制剂, 通过与特定的 LuxR 型蛋白结合, 从而调节一些细菌的 LuxR- based 的群体感应系统。

郭嘉亮^[58]认为 DKPs 本身就是一种群体感应自诱导信号分子, 参与群体感应调控机制的信息交流。作为环状多肽衍生物, DKPs 不仅可以充当同种细胞之间信息交流的信号化合物, 也可以充当异种细胞之间信息交流的信号化合物。例如 Mitova 等^[59]在海绵共栖细菌中发现了一系列二肽类化合物 DKPs, 他认为海绵细胞和共栖细菌可以利用这种信号分子进行相互感应, 使得细菌在海绵体表面形成生物膜, 促进共栖关系的建立。而李志勇等^[30]在海绵 *Stelletta tenuis* 共栖细菌 *Alcaligenes faecalis* A72 中发现了 cyclo-(L-Pro-L-Phe)和 cyclo-(L-Pro-L-Leu), 也表明这些化合物在海绵与细菌相互关系中承担着一定的角色。

4 研究展望

二酮哌嗪类化合物作为一类生物活性很强的化合物, 其结构和活性具有稳定性、新颖性和独特性等优点, 因此在医药、食品及天然产物开发研究等众多领域中具有广阔的应用前景, 因其可作为活性先导化合物, 在寻找蛋白作用受点、药物靶点等方面也扮演重要角色。近年来, 人们对二酮哌嗪类化合物的结构、功能等都开始有了逐步的了解, 且从动植物及海洋微生物, 尤其是海绵共栖细菌中提取、分离到的二酮哌嗪类化合物的数量也逐年增加, 由于其结构新颖、功能奇特等优点引起众多学者的重视, 由此掀起了二酮哌嗪类化合物的研究热潮。但是目前的研究都还处于初级阶段, 虽然从自然界分离到的活性独特的新颖二酮哌嗪类化合物数量在增加, 但对其吸收、代谢机制、活性机制等方面还缺乏全面的认识, 目前还存在以下问题亟待解决: 1) DKPs 分子的生物合成路径; 2) DKPs 的吸收及代谢机制; 3) 随着研究的深入, 许多学者发现二酮哌嗪类化合物可作为群体感应的诱导信号分子, 并参与群体感应系统的调控, 但对其作用机理还不明确。针对这些问题, 今后学者应加强对 DKPs 生物合成途径、吸收和代谢机制及群体感应调控机制等方

面的研究工作。

致谢: 本文得到中科院海洋所海洋生态与环境重点实验室开放课题、崂山区共建生物医药研发测试中心(LS-05-KJZX-76)项目的资助。

参考文献

- [1] Sanatamaria A, Cabezas N, Avendano C. Synthesis of tryptophan-dehydrobutyrine diketopeperazines and analogues. *Tetrahedron*, 1999, **55**(4): 1173–1186.
- [2] Edmondson S, Danishefsky SJ, Sepp-Lorenzino L, et al. Total synthesis of spirotryprostatin A, leading to the discovery of some biologically promising analogues. *J Am Chem Soc*, 1999, **121**(10): 2147–2155.
- [3] Chu M, Ronald M, Imbi T, et al. Two novel diketopiperazines isolated from the fungus *tolypocladium* sp.. *Tetrahedron Lett*, 1993, **34**(47): 7537–7540.
- [4] Weng JH, Andre B, Christiane G. Novel CCK-B receptor agonists: diketopiperazine analogs derived from CCK4 bioactive conformation. *Regul Pept*, 1996, **65**(1): 3–9.
- [5] Zhang SS, Wen YH, Tang XF, et al. Synthesis and structural characterization of 1,4-Di(2-methoxyphenyl)-2,5-piperazinedione. *Chinese Journal of Chemistry*, 2007, **25**(5): 714–717.
- [6] Kozlovsky A, Vinokurova NG, Adanin VM, et al. Piscarinines, new polycyclic diketopiperazine alkaloids from *Penicillium piscarium* VKM F-691. *Nat Prod Lett*, 2000, **14**(5): 333–340.
- [7] Yoshio H, Sumie O, Koji T, et al. Total synthesis of anti-microtubule diketopiperazine derivatives: phenylahistin and aurantiamine. *J Org Chem*, 2000, **65**(24): 8402–8405.
- [8] 林浩, 王德心. 哌嗪二酮衍生物的合成研究进展. *药学学报*, 2003, **38**(5): 395–400.
- [9] 刘超, 王洪庆, 李保明, 等. 紫芝的化学成分研究. *中国中药杂志*, 2007, **32**(3): 235–237.
- [10] 白冰, 李明静, 王勇, 等. 怀山药化学成分研究. *中国中药杂志*, 2008, **33**(11): 1272–1274.
- [11] Ovenden SPB, Sberna G, Tait RM, et al. A diketopiperazine dimer from a marine-derived isolate of *Aspergillus niger*. *J Nat Prod*, 2004, **67**(12): 2093–2095.
- [12] Vergne C, Boury-Esnault N, Perez T, et al. Verpacamides A-D, a sequence of C₁₁N₅ diketopiperazines relating cyclo(Pro-Pro) to cyclo(Pro-Arg), from the marine sponge *Axinella vaceleti*: possible biogenetic precursors of pyrrole-2-aminoimidazole alkaloids. *Org Lett*, 2006, **8**(11): 2421–2424.
- [13] Holden MT, Ram Chhabra S, de Nys R, et al. Quorum sensing cross talk: isolation and chemical characterization of cyclic dipeptides from *Pseudomonas aeruginosa* and

ht1601p://journals.im.ac.cn/wswxtbcn

- other Gram-negative bacteria. *Mol Microbiol*, 1999, **33**(6): 1254–1266.
- [14] Shiner EK, Rumbaugh KP, Williams SC. Interkingdom signaling: deciphering the language of acyl homoserine lactones. *FEMS Microbiol Rev*, 2005, **29**(5): 935–947.
- [15] 李德海, 顾谦群, 朱伟明, 等. 海洋放线菌 11014 中抗肿瘤活性成分的研究 I. 环二肽. 中国抗生素杂志, 2005, **30**(8): 449–452.
- [16] 李冬, 朱伟明, 顾谦群, 等. 海洋放线菌 H2003 代谢产物中环二肽成分及其抗肿瘤活性的初步研究. 海洋科学, 2007, **31**(5): 45–48.
- [17] 李春远, 丁唯嘉, 余志刚, 等. 海洋放线菌 *Streptomyces* sp.(#195-02)的代谢产物研究. 中药材, 2008, **31**(5): 645–647.
- [18] 赵文英, 朱天骄, 古静燕, 等. 海洋来源放线菌 3275 化学成分及抗肿瘤活性研究. 天然产物研究与开发, 2006, **18**(3): 405–407, 417.
- [19] 刘睿, 朱天骄, 朱伟明. 海洋放线菌 S1001 中抗肿瘤活性成分的研究. 中国抗生素杂志, 2006, **31**(1): 36–38.
- [20] 古静燕, 刘红兵, 崔承彬, 等. 海洋来源白浅灰链霉菌中环二肽类化合物的分离与结构鉴定. 中国海洋大学学报, 2005, **35**(4): 618–620.
- [21] 赵文英, 张亚鹏, 朱天骄, 等. 海洋来源真菌 A-f-11 中吡啶二酮哌嗪类抗肿瘤活性成分的研究. 中国抗生素杂志, 2006, **31**(12): 749–752, 764.
- [22] 周世宁, 林永成, 吴雄宇, 等. 海洋真菌与细菌发酵物中的环二肽. 微生物学通报, 2002, **29**(3): 59–62.
- [23] 艾峰, 许强芝, 杨好, 等. 东海微生物中 6 种环二肽类天然活性物质的分离和鉴定. 第二军医大学学报, 2006, **27**(1): 22–24.
- [24] 张海龙, 田黎, 符策瑛, 等. 海洋细菌 *Bacillus* sp. 发酵液中的化学成分. 中国药物化学杂志, 2003, **13**(5): 294–296.
- [25] Trischman JA, Oeffner RE, de Luna MG, *et al.* Competitive induction and enhancement of indole and a diketopiperazine in marine bacteria. *Marine Biotechnol*, 2004, **6**(3): 215–220.
- [26] Fdhila F, Vazquez Z, Sanchez JL, *et al.* DD-Diketopiperazines: antibiotics active against *Vibrio anguillarum* isolated from marine bacteria associated with cultures of pecten maximus. *J Nat Prod*, 2003, **66**(10): 1299–1301.
- [27] Stierle AC, Cardellina JH, Singleton FL. A marine *Micrococcus* produces metabolites ascribed to the sponge *Tedania ignis*. *Experientia*, 1988, **44**(11-12): 1021–1022.
- [28] Jayatalike GS, Thrornton MP, Leonard AC, *et al.* Metabolites from an Antarctic sponge-associated bacterium *Pseudomonas aeruginosa*. *J Nat Prod*, 1996, **59**(3): 293–296.
- [29] De Rosa S, Mitova M, Tommonaro G. Marine bacteria associated with sponge as source of cyclic peptides. *Biomol Eng*, 2003, **20**(4-6): 311–316.
- [30] Li ZY, Peng CS, Shen Y, *et al.* L,L-Diketopiperazines from *Alcaligenes faecalis* A72 associated with South China Sea sponge *Stelletta tenuis*. *Biochem Syst Ecol*, 2008, **36**(3): 230–234.
- [31] Zheng L, Yan XJ, Xu JL, *et al.* *Hymeniacidon perleve* associated bioactive bacterium *Pseudomonas* sp. NJ6-3-1. *Appl Biochem Microbio*, 2005, **41**(1): 29–33.
- [32] 崔海滨, 梅文莉, 缪承社, 等. 红树植物卤蕨内生真菌 *Penicillium* sp. 0935030 中的抗菌活性成分研究. 中国抗生素杂志, 2008, **33**(7): 407–410.
- [33] 刘海滨, 高昊, 王乃利, 等. 红树林真菌草酸青霉 (092007)的环二肽类成分. 沈阳药科大学学报, 2007, **24**(8): 474–478.
- [34] 魏美燕, 李尚德, 陈须堂, 等. 南海红树林内生真菌 *Cephalosporium* sp. (2090#)次级代谢产物研究. 化学研究与应用, 2008, **20**(6): 790–792.
- [35] 吴雄宇, 林永成, 冯爽, 等. 南海红树林内生真菌 1356# 代谢产物的研究. 热带海洋学报, 2001, **20**(4): 80–86.
- [36] 陈光英, 朱峰, 林永成, 等. 南海红树林内生真菌 1947 号次级代谢产物的研究. 化学研究与应用, 2007, **19**(1): 98–99.
- [37] Zhang XY, Zhao QY, Xue S, *et al.* Bioactive compounds from marine sponges and cell culture of marine sponges. *Chin J Biotechnol*, 2002, **18**(1): 10–16.
- [38] Shigemori H, Bae MA, Alteramide A. A new tetracyclic alkaloid from a bacterium *Alteromonas* sp. associated with the marine sponge *Halichondria okadai*. *J Org Chem*, 1992, **57**: 4317–4320.
- [39] 朱伟明, 张敏, 方玉春, 等. 海绵共附生微生物次级代谢产物的研究进展. 中国海洋大学学报, 2007, **37**(3): 377–384.
- [40] Ienaga K, Nakamura K, Goto T. Bioactive compounds produced in animal tissue (I); Two diketopiperazine plant growth regulators containing hydroxyproline isolated from rabbit skin tissue extract. *Tetrahedron Lett*, 1987, **28**: 1285–1286.
- [41] Rhee KH. Cyclic dipeptides exhibit synergistic, broad spectrum antimicrobial effects and have anti-mutagenic properties. *Int J Antimicrob Agents*, 2004, **24**: 423–427.
- [42] 林永成, 周世宁. 海洋微生物及其代谢产物. 北京: 化学工业出版社, 2003, pp.416–417.
- [43] 李厚金, 林永成, 刘晓红, 等. 红树林内源真菌 2524 号的肽类成分(I). 中山大学学报(自然科学版), 2002, **41**(1): 110–112.
- [44] Jiang Z, Boyd KG, Mearns-Spragg A, *et al.* Two diketopiperazines and halogenated phenol from cultures of the marine bacterium, *Pseudoalteromonas luteoviolacea*.

- Nat Prod Lett*, 2000, **14**(6): 435–440.
- [45] John P Bowman. Bioactive compound synthetic capacity and ecological significance of marine bacterial genus *Pseudoalteromonas*. *Mar Drugs*, 2007, **5**(4): 220–241.
- [46] Fuqua WC, Winans SC, Greenberg EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxR-LuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. *J Bacteriol*, 1994, **176**(2): 269–275.
- [47] Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria. *Annu Rev Microbiol*, 2001, **55**: 165–199.
- [48] Winzer K, Williams P. Quorum sensing and the regulation of virulence gene expression in pathogenic bacteria. *Int J Med Microbiol*, 2001, **291**(2): 131–143.
- [49] Shih PC, Huang CT. Effects of quorum-sensing deficiency on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation and antibiotic resistance. *J Antimicrob Chemother*, 2002, **49**(2): 309–314.
- [50] DeLisa MP, Bentley WE. Bacterial autoinduction: looking outside the cell for new metabolic engineering targets. *Microbial Cell Factories*, 2002, **1**(1): 5–9.
- [51] Parsek MR, Greenberg EP. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends in Microbiology*, 2005, **13**(1): 27–33.
- [52] Williams P. Quorum sensing. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, **296** (2-3): 57–59.
- [53] Voloshin SA, Kaprelyants AS. Cell-cell interactions in bacterial populations. *Biochemistry*, 2004, **69**(11): 1268–1275.
- [54] Nickerson KW, Atkin AL, Hornby JM, *et al.* Quorum sensing in dimorphic fungi: farnesol and beyond. *Appl Environ Microbiol*, 2006, **72**(6): 3805–3813.
- [55] Chen H, Fink GR. Feedback control of morphogenesis in fungi by aromatic alcohols. *Genes Dev*, 2006, **20**(9): 1150–1161.
- [56] Degrassi G, Aguilar C, Bosco M, *et al.* Plant growth-promoting *Pseudomonas putida* WCS358 produces and secretes four cyclic dipeptides: cross-talk with quorum sensing bacterial sensors. *Current Microbiology*, 2002, **45**(4): 50–54.
- [57] Zhang LH, Dong YH. Quorum sensing and signal interference: diverse implications. *Mol Microbiol*, 2004, **53**(6): 1563–1571.
- [58] 郭嘉亮, 陈卫民. 细菌群体感应信号分子与抑制剂研究进展. *生命科学*, 2007, **12**(2): 225–232.
- [59] Mitova M, Tommonaro G, Hentschel U, *et al.* Exocellular cyclic dipeptides from a ruegeria strain associated with cell cultures of *Suberites domuncula*. *Mar Biotechnol*, 2004, **6**(1): 95–103.

2010 年部分生物、农林类学术期刊联合征订表(2-2)

刊物名称	邮发代号	刊期	年价(元)	网址	E-mail
武汉植物学研究	38-103	双月刊	180	http://whzwxj.cn	editor@rose.whiob.ac.cn
畜牧兽医学报	82-453	月刊	240	www.xmsyxb.com	xmsyxb@263.net
遗传	2-810	月刊	600	www.chinagene.cn	yczz@genetics.ac.cn
遗传学报	2-819	月刊	600	www.jgenetgenomics.org	jgg@genetics.ac.cn
营养学报	6-22	双月刊	108	http://yyxx.chinajournal.net.cn/	yyxx@chinajournal.net.cn
云南植物研究	64-11	双月刊	150	http://journal.kib.ac.cn	bianji@mail.kib.ac.cn
植物遗传资源学报	82-643	双月刊	120	www.zwyczy.cn	Zwyczyxb2003@sina.com Zwyczyxb2003@163.com
中国农业科学 (中文版)	2-138	半月刊	1188	www.ChinaAgriSci.com	zgnykx@mail.caas.net.cn
中国农业科学 (英文版)	2-851	月刊	432	www.ChinaAgriSci.com	zgnykx@mail.caas.net.cn
中国实验动物学报	2-748	双月刊	120	www.calas.org.cn	A67761337@126.com
中国生态农业学报	82-973	双月刊	210	www.ecoagri.ac.cn	editor@sjziam.ac.cn
中国水产科学	18-250	双月刊	180	www.fishscichina.com	zgscckx@cafs.ac.cn
中国水稻科学	32-94	双月刊	90	www.ricesci.cn	cjrs@263.net
作物学报	82-336	月刊	600	www.chinacrops.org/zwx	xbzw@chinajournal.net.cn

ht1603p://journals.im.ac.cn/wswxtbcn